

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 755**

51 Int. Cl.:

C07C 45/00 (2006.01)

C07C 51/15 (2006.01)

C07C 51/285 (2006.01)

C07C 51/29 (2006.01)

C07C 63/70 (2006.01)

C07C 47/55 (2006.01)

C07C 45/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2009 E 09757450 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2310349**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados halogenados de ácido benzoico**

30 Prioridad:

06.06.2008 EP 08157757

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.07.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BACHMANN, STEPHAN;
HILDBRAND, STEFAN;
JAPPY, JAMES;
PATEL, DINESH MAGANBHAI;
PFLEGER, CHRISTOPHE;
TIDSWELL, ROBERT JOHN ERNEST y
TRUSSARDI, RENE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

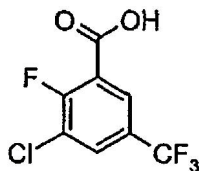
ES 2 412 755 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados halogenados de ácido benzoico

- 5 La presente invención comprende un procedimiento para la preparación de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico de fórmula:



I

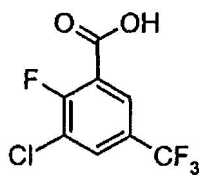
o de una sal del mismo. El ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico o las sales del mismo son intermediarios versátiles para la preparación de agentes farmacéuticos o agroquímicos activos (documento DE nº A1 3935934).

- 10 El documento DE nº A1 3935934 da a conocer una preparación de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico, que comprende la conversión de 1,3-dicloro-2-fluoro-(trifluorometil)benzoceno con terc-butil-litio/pentano y el posterior tratamiento con dióxido de carbono. Esta síntesis conocida de la técnica adolece de que utiliza compuestos químicos corrosivos a temperaturas bajas, de -78°C y, de esta manera, crea un problema de escalado.

- 15 Por lo tanto, el objetivo de la invención es encontrar un procedimiento capaz de superar las desventajas conocidas del procedimiento conocido de la técnica y que pueda llevarse a cabo a escala técnica.

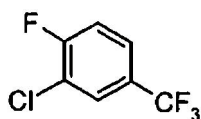
- 20 Se ha encontrado que el objetivo podía alcanzarse utilizando el procedimiento de la presente invención tal como se describe de manera general posteriormente.

El procedimiento para la preparación de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico de fórmula:



I

- 25 o de una sal del mismo comprende la conversión de 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro de fórmula:



II

- 30 mediante:

a₁) desprotonación del 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro con una base metaloorgánica seguido de la adición de CO₂ como electrófilo en un solvente orgánico a una temperatura de reacción de entre -100°C y 25°C, o

- 35 b₁) formación de un compuesto de Grignard del 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro con un haluro de alquilmagnesio en un solvente orgánico a una temperatura de reacción de entre 20°C y 100°C, seguido de la adición de CO₂ como electrófilo en un solvente orgánico a una temperatura de entre -100°C y 25°C:

- o mediante:

- 40 a₂) transformación del 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro de fórmula II en 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbenzaldehído de fórmula:



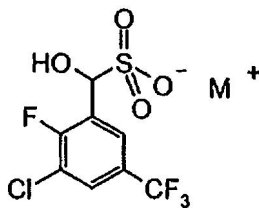
III

5 mediante desprotonación del 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro con una base metaloorgánica seguido de la adición de un electrófilo seleccionado de entre N,N-dialquilformamida, una N,N-diarilformamida o una N-alcoxi-N-alquilformamida en un solvente orgánico a una temperatura de reacción de entre -100°C y 25°C, y

10 b₂) oxidación del benzaldehído de 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilo con un oxidante seleccionado de entre hipocloritos, hipobromitos, cloritos, cloratos, persulfatos o permanganatos de elemento alcalino o alcalino-térreo, en presencia de una base hidróxido de álcali y un bromuro de álcali en un solvente acuoso a una temperatura de reacción de entre 10°C y 100°C, formando ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico de fórmula I ó una sal del mismo:

15 o mediante:

a₃) conversión de 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro de fórmula II en 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-hidroximetanosulfonato de álcali de fórmula:



IV

20 en la que M es un átomo de metal alcalino, mediante:

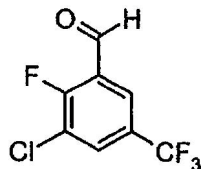
a₄) desprotonación de 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro con una base metaloorgánica, seguido de:

25 b₄) la adición de un electrófilo seleccionado de entre N,N-dialquilformamida, N,N-diarilformamida o N-alcoxi-N-alquilformamida en un solvente orgánico, a una temperatura de reacción de entre -100°C y 25°C, mediante:

c₄) adición de un ácido prótico como agente de apagado, y finalmente mediante:

30 d₄) formación de (3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-hidroximetanosulfonato de álcali de fórmula IV con un piro-sulfito de álcali:

35 b₃) transformando el (3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-hidroximetanosulfonato de álcali de fórmula IV en el 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído de fórmula:



III

40 con una base acuosa de hidróxido de álcali, y

c₃) oxidación del 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído de fórmula III con un oxidante seleccionado de entre hipocloritos, hipobromitos, cloritos, cloratos, persulfatos o permanganatos de elemento alcalino o alcalino-

térreo, en presencia de una base hidróxido de álcali y un bromuro de álcali en un solvente acuoso a una temperatura de reacción de entre 10°C y 100°C, formando ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico de fórmula I ó una sal del mismo:

- 5 El compuesto de partida 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro se encuentra disponible comercialmente o puede prepararse según la patente US nº 4.469.893 (1984) o el documento WO nº 19970243 (1997).

Las definiciones siguientes se proporcionan para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la presente invención.

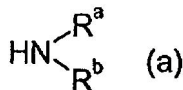
10 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a seis átomos de carbono, preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono. Dicho término se ejemplifica adicionalmente mediante radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y pentilo o hexilo y los isómeros de los mismos.

15 El término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo, preferentemente el grupo fenilo, que opcionalmente puede sustituirse con uno, dos, tres o múltiples sustituyentes, tales como halógeno, hidroxilo, CN, halógeno-alquilo-C₁₋₆, NO₂, NH₂, N(H, alquilo), N(alquilo)₂, carboxi, aminocarbonilo, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquil-C₁₋₆-sulfonilo, SO₂-arilo, SO₃H, SO₃-alquilo, SO₂-NR'R", arilo y/o ariloxi. El grupo arilo preferente es el fenilo.

20 Etapa a₁)

25 Las bases metaloorgánicas adecuadas para la desprotonación en la etapa a₁) pueden seleccionarse de entre bases de litio tales como n-butil-litio, s-butil-litio, t-butil-litio o aminas de metal alcalino. Resulta más preferente n-butil-litio o diisopropilamida de litio; todavía más preferentemente, n-butil-litio. La expresión "amina de metal alcalino" se refiere a una amina secundaria sustituida con un metal alcalino tal como se define en la presente memoria. La "amina de metal alcalino" se prepara *in situ* o *ex situ* previamente a la utilización, siguiendo rutas sintéticas bien conocidas por el experto en la materia o se encuentra disponible comercialmente. El metal alcalino de utilización más preferente es el litio. Entre las aminas de metal alcalino ejemplares se incluyen aductos con litio de dicitclohexil-amina, diisopropil-amina, tetrametil-piperidina o hexametildisilazano. La amina de metal alcalino-litio más preferente es la diisopropilamina de litio. La expresión "metal alcalino" incluye litio, sodio y potasio. El metal alcalino preferible es el litio o el sodio.

35 La expresión "amina secundaria" se refiere a una amina de fórmula (a):



40 en la que R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆ o -Si-alquilo-C₁₋₆, o R^a y R^b conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalcano-C₄₋₈ que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre O o N. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperidina, 4-metilpiperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina, metilpropilamina y hexametildisilazida. Preferentemente, la amina secundaria se selecciona de entre dietilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina y metilpropilamina.

45 La base metaloorgánica puede utilizarse en una cantidad de entre 0,9 y 2,0 equivalentes, preferentemente entre 1,0 y 1,5 equivalentes y todavía más preferentemente en una cantidad de entre 1,0 y 1,1 equivalentes relativos al compuesto de partida 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro.

50 La desprotonación como regla general se lleva a cabo en un solvente orgánico adecuado, preferentemente en un éter, tal como en tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metoxiciclopentano, éter dietílico, éter t-butilmetílico o dioxano o en una combinación de éteres con hidrocarburos, tales como tolueno, pentano, hexano, ciclohexano o metilciclohexano, aunque preferentemente en tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o tetrahidrofurano/hexano.

55 La temperatura de reacción para la desprotonación se selecciona de entre -100°C y 25°C, preferentemente de entre -78°C y -50°C, todavía más preferentemente de entre -70°C y -78°C.

60 La reacción posterior con CO₂ puede producirse mediante adición lenta de la mezcla de reacción a una solución de CO₂ en un solvente orgánico, que como regla general es el mismo solvente que para la reacción de desprotonación. La temperatura de reacción se mantiene en el mismo intervalo indicado de manera general anteriormente para la reacción de desprotonación.

Tras completarse la reacción, el producto diana puede aislarse tras acidificar la mezcla de reacción tras la adición de un ácido prótico y/o agua y tras la extracción a partir de la fase acuosa con un solvente orgánico adecuado, tal como éter t-butilmetílico.

5 La expresión "ácido prótico" se refiere a un ácido de Brønsted que dona por lo menos un protón (H^+) a otro compuesto. Entre los ácidos próticos típicos se incluyen ácidos minerales acuosos, tales como ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido haluro de hidrógeno, ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico y similares, y ácidos complejos tales como ácido tetrafluoroborónico, ácido hexafluorofosfórico, ácido hexafluoroantimónico y ácido hexafluoroarsénico. Son ácidos próticos preferentes,
10 el ácido cítrico, el ácido acético y HCl.

Etapa b₁)

15 La formación del compuesto de Grignard habitualmente se lleva a cabo con un haluro de alquilmagnesio o arilmagnesio, preferentemente en presencia de una base amina, preferentemente una amina secundaria, aplicando una temperatura de reacción de entre 20°C y 100°C, preferentemente de entre 20°C y 60°C.

Las aminas secundarias adecuadas se han listado en la etapa a₁. La amina secundaria preferente es diisopropilamina.

20 Entre los ejemplos representativos de haluros de alquilmagnesio o de arilmagnesio se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, bromuro de etilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, cloruro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio, cloruro de propilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de sec-butilmagnesio, cloruro de sec-butilmagnesio, cloruro de terc-butilmagnesio, cloruro de alilmagnesio, bromuro de alilmagnesio, bromuro de vinilmagnesio, cloruro de ciclopentilmagnesio, cloruro de hexilmagnesio, cloruro de bencilmagnesio, bromuro de fenilmagnesio, cloruro de fenilmagnesio, bromuro de p-toluililmagnesio y bromuro de mesilmagnesio. El haluro de alquilmagnesio preferente es el bromuro de etilmagnesio.

30 Pueden utilizarse para la formación del compuesto de Grignard los mismos solventes que los sugeridos para la desprotonación. El solvente preferente es el tetrahidrofurano.

La reacción posterior con CO₂ puede producirse mediante adición lenta de la mezcla de reacción a una solución de CO₂ en un solvente orgánico, que como regla general es el mismo solvente que para la reacción de desprotonación.

35 La temperatura de reacción se selecciona de entre -100°C y 25°C, preferentemente de entre -78°C y -50°C, todavía más preferentemente de entre -70°C y -78°C.

40 Tras completarse la reacción, el producto diana puede aislarse tras acidificar la mezcla de reacción con un ácido prótico (por ejemplo HCl acuoso) y/o agua y tras la extracción a partir de la fase acuosa con un solvente orgánico adecuado, tal como éter t-butilmetílico.

Etapa a₂)

45 La transformación en el 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído de fórmula III habitualmente se lleva a cabo mediante desprotonación del 3-cloro-4-fluoro-benzotrifluoruro con una base metaloorgánica seguido de la adición de un electrófilo seleccionado de entre N,N-dialquilformamida, una N,N-diarilformamida o una N-alcoxi-N-alquilformamida en un solvente orgánico a una temperatura de reacción de entre -100°C y 25°C.

50 La desprotonación puede llevarse a cabo tal como se ha indicado de manera general para la etapa a₁.

La adición del electrófilo como regla general puede producirse a la misma temperatura y en el mismo solvente que los indicados para la reacción de desprotonación. Habitualmente, el electrófilo se añade en una cantidad de entre 0,9 y 5,0 equivalentes, preferentemente de entre 1,0 y 1,5 equivalentes, todavía más preferentemente de entre 1,0 y 1,1 equivalentes, relativos a 1,0 equivalente del compuesto de partida.

55 Entre los ejemplos representativos de N,N-dialquilformamidas o N,N-diarilformamidas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, N,N-difenilformamida, N-metilformanilida, N,N-diethylformamida, N,N-dibutilformamida, 1-formilpiperazina, 1,4-diformilpiperazina, N-metilmorfolina, N-metil-N-(2-piridil)-formamida, N-metilpiperidina, N,N-diisopropilformamida, 2-metoxi-1-formilpiperidina, N,N-dialilformamida, N,N-di-n-propilformamida, N,N-dibencilformamida y 1-formilpirrolidina.

60 Entre los ejemplos representativos de N-alcoxi-N-alquilformamidas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, N-metoxi-N-metilformamida, N-benciloxi-N-metilformamida o N-etoxi-N-metilformamida. El electrófilo preferente es la

N,N-dimetilformamida.

Habitualmente se añade un ácido prótico como agente de apagado después de la desprotonación y después de la adición del electrófilo.

5 La expresión "ácido prótico" se refiere a un ácido de Brønsted que dona por lo menos un protón (H^+) a otro compuesto. Entre los ácidos próticos típicos se incluyen ácidos minerales acuosos, tales como ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácidos haluros de hidrógeno, ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico y similares, y ácidos complejos tales como ácido tetrafluoroborónico, ácido hexafluorofosfórico, ácido hexafluoroantimónico y ácido hexafluoroarsénico. Son ácidos próticos preferentes, el ácido cítrico, el ácido acético y el ácido sulfúrico.

El apagado como regla general se lleva a cabo a una temperatura de entre $-78^{\circ}C$ y $25^{\circ}C$.

15 El 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído de fórmula III puede aislarse utilizando métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante extracción a partir de la fase acuosa con un solvente orgánico adecuado, tal como con éter t-butilmetílico, CH_2Cl_2 o tolueno y la posterior eliminación del solvente.

20 En una realización preferente, el 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído de fórmula III se extrae de la mezcla de reacción acuosa con tolueno. La fase tolueno concentrada seguidamente puede, sin aislamiento del aldehído, utilizarse para la oxidación en la etapa b₂).

Etapa b₂)

25 El oxidante se selecciona de entre un compuesto que es capaz de transferir átomos de oxígeno, tal como hipocloritos, hipobromitos, cloritos, cloratos, persulfatos o permanganatos de metal alcalino o alcalino-térreo. Son representantes comunes, hipoclorito sódico, hipoclorito cálcico, clorato sódico, clorato cálcico, peroximonosulfato potásico (Oxone[®]) o permanganato potásico. Preferentemente puede utilizarse hipoclorito sódico o hipobromito sódico o potásico, en donde los últimos dos pueden producirse in situ mediante adición de bromo a una solución acuosa de hidróxido sódico o potásico o mediante la adición de bromuro sódico o potásico a una solución básica acuosa de hipoclorito sódico. El oxidante más preferente es el hipoclorito sódico en combinación con bromuro potásico.

35 En una realización preferente adicional, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base acuosa de hidróxido de álcali, preferentemente hidróxido sódico o hidróxido potásico; todavía más preferentemente en presencia de hidróxido sódico.

40 Puede utilizarse un aditivo seleccionado de entre un bromuro de álcali y/o TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi), en el que resultan preferentes bromuro sódico o bromuro potásico y el bromuro potásico es el aditivo más preferente.

45 La oxidación puede llevarse a cabo en un solvente acuoso seleccionado de entre agua y mezclas de los mismos con un solvente orgánico adecuado, tal como con N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, tolueno, CH_2Cl_2 o con mezclas de dichos solventes orgánicos. Preferentemente la oxidación se lleva a cabo en agua o en una mezcla de agua y tolueno.

Puede añadirse un agente de apagado, por ejemplo sulfito sódico acuoso posteriormente a la reacción de oxidación.

50 La temperatura de reacción como regla general se selecciona de entre $10^{\circ}C$ y $100^{\circ}C$, preferentemente de entre $10^{\circ}C$ y $60^{\circ}C$, todavía más preferentemente de entre $20^{\circ}C$ y $50^{\circ}C$.

55 El aislamiento del ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico de fórmula I preferentemente puede producirse mediante separación de las impurezas orgánicas de la mezcla de reacción (fijada a un $pH > 11$) con tolueno, mediante acidificación de la fase acuosa que contiene el producto hasta un $pH < 2$ y mediante la extracción del producto de la fase acuosa utilizando tolueno.

En una realización preferente de la invención, el producto aislado puede purificarse adicionalmente mediante cristalización con ciclohexano, heptano, metilciclohexano o mezclas de los mismos

Etapa a₃

60 La etapa a₃ implica la conversión del 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro de fórmula II en (3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-hidroxi-metanosulfonato de álcali de fórmula IV mediante:

a₄) desprotonación de 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro con una base metaloorgánica, seguido de:

b₄) adición de un electrófilo seleccionado de entre una N,N-dialquilformamida, una N,N-diarilformamida o N-alcoxi-N-alquil-formamidas, en un solvente orgánico a una temperatura de reacción de entre -100°C y 25°C, mediante:

c₄) adición de un ácido prótico como agente de apagado, y finalmente mediante:

d₄) formación de (3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-hidroximetanosulfonato de álcali de fórmula IV con un piro sulfito de álcali o una solución acuosa de un hidrogenosulfito de álcali.

La etapa de desprotonación, la adición del electrófilo y la etapa de apagado pueden llevarse a cabo tal como se ha descrito de manera general para la etapa a₂.

Para la formación de (3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-hidroximetanosulfonato de álcali de fórmula IV en la etapa d₄) habitualmente se utiliza una solución acuosa de piro sulfito sódico. La transformación como regla general se lleva a cabo en un solvente orgánico adecuado, tal como en tolueno, a una temperatura de reacción de entre 0°C y 50°C.

Tras completarse la reacción, el producto de la etapa d₄) puede aislarse mediante filtración a partir de la mezcla de reacción.

Etapa b₃

La transformación del (3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-hidroximetanosulfonato de álcali de fórmula IV en el 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído de fórmula III se lleva a cabo con una base acuosa de hidróxido de álcali, preferentemente hidróxido sódico o hidróxido potásico, todavía más preferentemente con hidróxido sódico.

La transformación como regla general se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico miscible en agua adecuado, tal como en cloruro de metileno, tolueno o TBME, a una temperatura de reacción de entre -20°C y 40°C.

El 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído de fórmula III resultante puede separarse de la fase orgánica mediante eliminación del solvente.

Etapa c₃

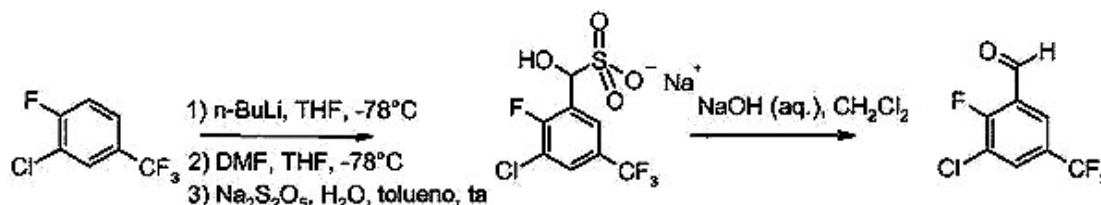
La oxidación del 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído de fórmula III en el ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico de fórmula I ó en una sal del mismo puede tener lugar tal como se indica de manera general para la etapa b₂), anteriormente.

En una realización preferente de la invención, el producto aislado puede purificarse adicionalmente mediante cristalización con ciclohexano, heptano, metilciclohexano o mezclas de los mismos

Ejemplos

Ejemplo 1.1:

Síntesis de 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído

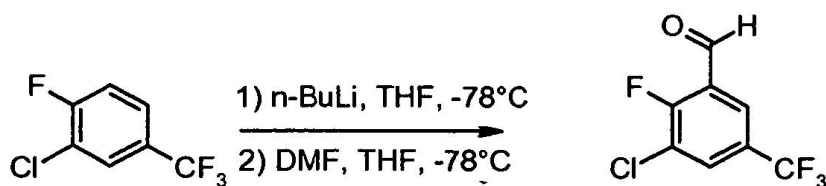


A una solución de 3-cloro-4-fluoro-benzotrifluoruro (59,9 g, 301,7 mmoles) en THF (400 ml) se añadió a -78°C n-BuLi (135,5 g, 309,7 mmoles, 1,03 equiv.) gota a gota durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La solución amarilla transparente se agitó durante 30 minutos a -78°C y se añadió gota a gota una solución de DMF (24,5 g, 334,5 mmoles, 1,11 equiv.) en THF (10 7ml), de manera que se mantuviese una temperatura interna inferior a -70°C. La mezcla de reacción amarillo pálido se agitó durante 1 hora a -78°C y después se calentó hasta 0°C. A esta temperatura, la mezcla de reacción se apagó con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico (600 ml, al

15%). A esta mezcla, se añadió tolueno (300 ml); se separó la fase orgánica y se lavó con agua (200 ml), mientras que la fase acuosa se lavó con tolueno (300 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo vacío hasta un volumen de aproximadamente 450 ml. A esta solución se añadió una solución de piro sulfito sódico (66,4 g, 331,8 mmoles, 1,10 equiv.) en agua (200 ml), formándose un precipitado blanco. La suspensión blanca se agitó durante la noche; se separó mediante filtración el precipitado, se lavó con tolueno (200 ml) y se secó al vacío (<50 mbar) durante 3 horas, rindiendo el intermediario bisulfito (110 g, rendimiento de 110%). El intermediario obtenido se introdujo en CH₂Cl₂ (350 ml) y se trató con solución de NaOH (2 M) (310 ml, 620 mmoles, 2,06 equiv.) y la mezcla bifásica se agitó durante 2 horas. Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con agua (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el solvente bajo vacío, rindiendo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (52,7 g, rendimiento de 77,1%). EM (IE): m/z 225 ([M-H]⁺, 100%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,38 (s, 1 H), 8,07 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H).

Ejemplo 1.2:

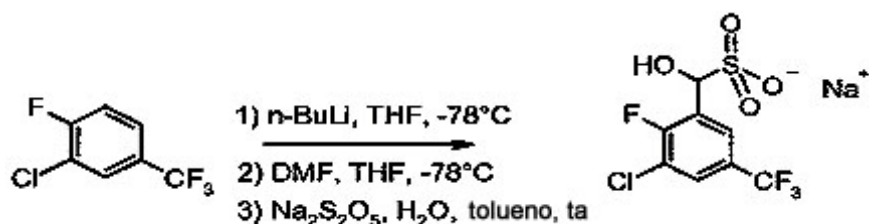
15 Síntesis de 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído: Aislamiento mediante destilación



20 A una solución de 3-cloro-4-fluoro-benzotrifluoruro (5,0 g, 25,18 mmoles) en THF (40 ml) se añadió a -78°C n-BuLi (16,5 ml, 26,44 mmoles, 1,05 equiv.) gota a gota durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La solución amarilla transparente se agitó durante 20 minutos a -78°C y se añadió gota a gota mediante una cánula a una solución de DMF preenfriada (-78°C) (2,14 ml, 27,7 mmoles, 1,1 equiv.) en THF (75 ml), de manera que se mantuviese una temperatura interna inferior a -65°C. La mezcla de reacción amarillo pálido se agitó durante 1 hora a -78°C y después se calentó hasta 0°C. A esta temperatura, la mezcla de reacción se apagó con la adición de una solución de ácido cítrico (14,54 g, 75,55 mmol, 3 equiv.) en agua (50 ml). Se separó y se lavó con agua la fase orgánica (50 ml), mientras que la fase acuosa se lavó con TBME (50 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se eliminaron los solventes bajo vacío, rindiendo el compuesto del título en bruto en forma de aceite amarillo con un precipitado blanco (6,8 g, rendimiento de 119,2%). El producto en bruto se destiló (Kugelrohr, 110°C a 120°C, 1 mbar), rindiendo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (4,52 g, rendimiento de 71,9%).

Ejemplo 2.1:

35 Síntesis de (3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo)-hidroximetanosulfonato sódico: Adición de DMF a sal de Li



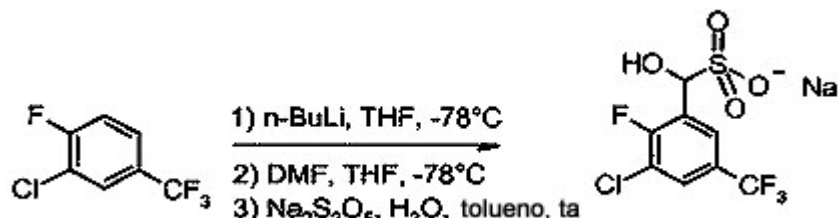
40 A una solución de 3-cloro-4-fluoro-benzotrifluoruro (20,0 g, 100,7 mmoles) en THF (200 ml) se añadió a -78°C n-BuLi (1,6 M en hexanos, 66,1 ml, 105,7 mmoles, 1,05 equiv.) durante un periodo de aproximadamente 20 minutos. La solución amarilla transparente se agitó durante 30 minutos a -78°C y se añadió gota a gota una solución de DMF (8,54 ml, 110,8 mmoles, 1,1 equiv.) en THF (100 ml), de manera que se mantuviese una temperatura interna inferior a -70°C. La mezcla de reacción amarillo pálido se agitó durante 3 horas a -78°C y después se calentó hasta 0°C. A esta temperatura, la mezcla de reacción se apagó con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico (58,13 g, 302,1 mmoles, 3,0 equiv.) en agua (400 ml), manteniendo una temperatura inferior a 5°C. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (300 ml), mientras que la fase acuosa se lavó con TBME (300 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se eliminaron los solventes bajo vacío y el residuo se trató con tolueno (200 ml), formándose un precipitado blanco. La suspensión se agitó durante 15 minutos, se eliminó el precipitado mediante filtración y el licor madre se trató mediante la adición gota a gota de una solución de piro sulfito sódico (21,68 g, 111,8 mmoles, 1,11 equiv.) en agua (60 ml), formando una suspensión blanca. La suspensión de agitó

durante la noche (aproximadamente 15 horas), se eliminó el precipitado mediante filtración, se lavó con tolueno (100 ml) y se secó bajo vacío, rindiendo el compuesto del título en forma de un compuesto cristalino blanquecino (32,54 g, rendimiento de 97,7%). EM (IE): m/z 306,9 ([M-H]⁻, 100%). RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,00-7,85 (m, 2 H), 6,58 (d, 1 H), 5,31 (d, 1H).

5

Ejemplo 2.2:

Síntesis de (3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo)-hidroximetanosulfonato sódico: Adición de sal de Li a solución de DMF preenfriada



10

A una solución de 3-cloro-4-fluoro-benzotrifluoruro (5,0 g, 25,18 mmoles) en THF (40 ml) se añadió a -78°C n-BuLi (1,6 M en hexanos, 16,53 ml, 26,45 mmoles, 1,05 equiv.) durante un periodo de aproximadamente 20 minutos. La solución amarilla transparente se agitó durante 15 minutos a -78°C y después se transfirió gota a gota mediante una cánula a una solución preenfriada (-78°C) de DMF (2,14 ml, 27,7 mmoles, 1,1 equiv.) en THF (100 ml), de manera que la temperatura interna se mantuvo inferior a -65°C. La mezcla de reacción amarillo pálido se agitó durante 2 horas a -78°C, después se calentó hasta 0°C y se apagó con la adición de ácido acético (4,32 g, 75,54 mmoles, 3,0 equiv.) y agua (50 ml), manteniendo una temperatura inferior a 5°C. La suspensión amarillo pálido turbia se agitó durante 2 hora; se eliminó el precipitado mediante filtración utilizando succión en un embudo con un disco fritado y la torta de filtración se lavó con TBME (30 ml). Se separó y se lavó con agua la fase orgánica (50 ml), mientras que la fase acuosa se lavó con TBME (50 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se eliminaron los solventes bajo vacío y el residuo se trató con tolueno (40 ml) y se añadió una solución de piro sulfito sódico (5,42 g, 27,95 mmoles, 1,11 equiv.) en agua (12 ml), formándose una suspensión blanca. La suspensión de agitó durante la noche (aproximadamente 15 horas), se eliminó el precipitado mediante filtración, se lavó con tolueno (20 ml) y se secó bajo vacío, rindiendo el compuesto del título en forma de un compuesto cristalino blanquecino (7,82 g, rendimiento de 93,9%).

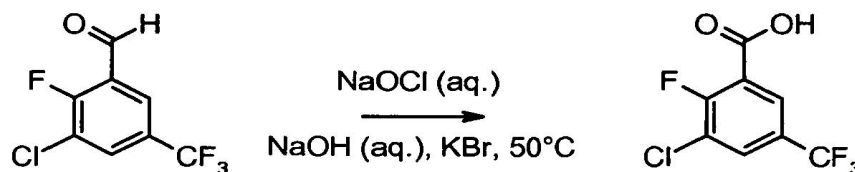
15

20

25

Ejemplo 3.1:

30 Síntesis de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico: Oxidación con NaOCl, KBr



35

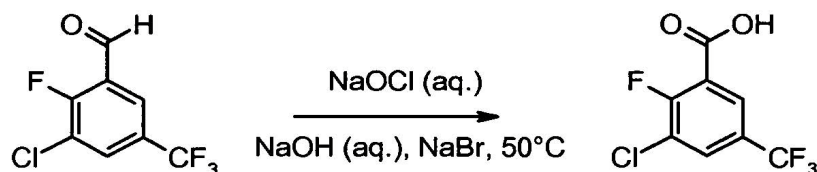
A una solución acuosa de hipoclorito sódico (100,3 g, 134,7 mmoles, 1,22 equiv.) y bromuro potásico (13,5 g, 112,3 mmoles, 1,02 equiv.) en solución de hidróxido sódico (al 32%, 34,5 g, 276,0 mmoles, 2,50 equiv.) se añadió lentamente (durante 35 minutos) a 50°C 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (25,0 g, 110,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 60 minutos, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se apagó con la adición de sulfito sódico (60,4 g, 474,5 mmoles, 4,3 equiv.) en agua (450 ml), proporcionando una solución amarilla transparente. La solución se trató con HCl (al 25%, 100 ml, 788,7 mmoles, 7,14 equiv.), ajustando el pH a < 2. El precipitado formado se extrajo con tolueno (300 ml), se lavó la fase orgánica con una solución de cloruro sódico (al 5%, 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se eliminaron los solventes bajo vacío, proporcionando el producto en bruto en forma de sólido amarillo pálido. El producto en bruto se disolvió en ciclohexano caliente (125 ml) y la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, precipitando cristales blancos. Se separaron los cristales mediante filtración, se lavaron con ciclohexano (25 ml) y se secaron bajo vacío hasta peso constante, proporcionando el compuesto del título en forma de cristales blancos (23,0 g, rendimiento de 85,8%). EM (IE): m/z 241,1 ([M-H]⁻, 100%). RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 14,08 (br s, 1 H), 8,37-8,35 (dd, 1 H), 8,11-8,09 (dd, 1 H).

40

45

Ejemplo 3.2:

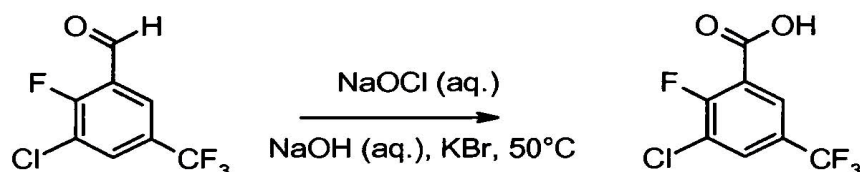
50 Síntesis de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico: Oxidación con NaOCl, NaBr



5 A una solución acuosa de hipoclorito sódico (15,3 ml, 25,7 mmoles, 1,2 equiv.) y bromuro sódico (2,6 g, 25,7 mmoles, 1,2 equiv.) en solución de hidróxido sódico (al 47%, 4,55 ml, 53,5 mmoles, 2,50 equiv.) y agua (12,5 ml) se añadió lentamente (durante 25 minutos) a 50°C 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (5,0 g, 21,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 60 minutos, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se apagó con la adición de solución acuosa de sulfito sódico (al 20%, 16,2 ml, 25,7 mmoles, 1,2 equiv.), proporcionando una suspensión turbia pálida. La suspensión se agitó durante 15 minutos, se trató con HCl (al 37%, 5,0 ml, 59,1 mmoles, 2,76 equiv.), se ajustó el pH a 1, formándose un precipitado blanco. Este precipitado se extrajo con tolueno (30 ml), se lavó la fase orgánica con solución hipersalina (30 ml), mientras que la fase acuosa se lavó con TBME (30 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando el producto en bruto en forma de sólido amarillo pálido (5,13 g, rendimiento de 98,8%). El producto en bruto se disolvió en ciclohexano caliente (25 ml) y la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, precipitando cristales blancos. Se separaron los cristales mediante filtración, se lavaron con ciclohexano (5 ml) y se secaron bajo vacío hasta peso constante, proporcionando el compuesto del título en forma de cristales blancos (3,65 g, rendimiento de 69,6%).

20 Ejemplo 3.3:

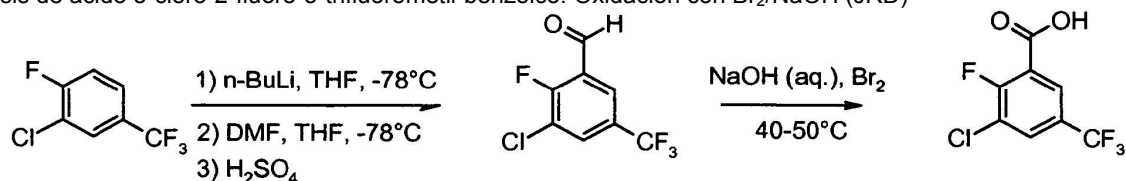
Síntesis de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico: Oxidación con NaOCl/NaBr y 1,5 equiv. de NaOH



25 A una solución acuosa de hipoclorito sódico (15,3 ml, 25,7 mmoles, 1,2 equiv.) y bromuro sódico (2,6 g, 25,7 mmoles, 1,2 equiv.) en solución de hidróxido sódico (al 47%, 2,73 ml, 32,12 mmoles, 1,50 equiv.) y agua (12,5 ml) se añadió lentamente (durante 25 minutos) a 50°C 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (5,0 g, 21,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 60 minutos, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se apagó con la adición de solución acuosa de sulfito sódico (al 20%, 16,2 ml, 25,7 mmoles, 1,2 equiv.), proporcionando una suspensión turbia pálida y se agitó durante 1 hora. La suspensión se agitó durante 15 minutos, se trató con HCl (al 37%, 4,0 ml, 47,3 mmoles, 2,21 equiv.), se ajustó el pH a 1, formando un precipitado blanco. Este precipitado se extrajo con TMBE (30 ml), se lavó la fase orgánica con solución hipersalina (30 ml), mientras que la fase acuosa se lavó con TBME (30 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando el producto en bruto en forma de sólido amarillo pálido (5,12 g, rendimiento de 98,6 %). El producto en bruto se disolvió en metilciclohexano caliente (25 ml) y la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, precipitando cristales blancos. Se separaron los cristales mediante filtración mediante succión en un embudo con un disco fritado, se lavaron con metilciclohexano (5 ml), se secaron bajo vacío hasta peso constante, proporcionando el compuesto del título en forma de cristales blancos (4,27 g, rendimiento de 81,6%).

40 Ejemplo 3.4:

Síntesis de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico: Oxidación con Br₂/NaOH (JRD)



45 A: se añadió una solución de n-BuLi en hexanos (1,6 M, 6,5 l, 10,24 moles, 1,024 equiv.) bajo nitrógeno a una solución bajo agitación de 3-cloro-4-fluoro-benzotrifluoruro (1,985 kg, 10 moles) en THF (10 l), manteniendo una temperatura inferior a -50°C. Tras completar la adición del benzotrifluoruro, la mezcla de reacción resultante se

agitó durante 15 minutos a -55°C y se añadió DMF en un flujo lento. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se hidrolizó con la adición de ácido sulfúrico (al 20%, 5 l). Se separó la capa orgánica, se eliminaron los THF/hexanos bajo vacío y el líquido residual se destiló bajo vacío, rindiendo un aceite transparente. Este material se llevó al ácido benzoico sin determinación del rendimiento, tal como se describe en la sección B.

B: se preparó una solución de hipobromito sódico mediante la adición de bromo (1,15 kg, 7,18 moles) a una mezcla suavemente enfriada de hidróxido sódico (al 47%, 1,933 kg) en agua (7,735 l). A esta solución se añadió 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (1,50 kg, 6,62 moles) en un flujo, calentándose la mezcla de reacción hasta aproximadamente 40°C - 50°C . Tras completar la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales y después se acidificó con ácido clorhídrico (al 36%), precipitando el producto. Se recogió el ácido mediante filtración, se comprimió sobre el filtró hasta la máxima sequedad y seguidamente se secó azeotrópicamente utilizando éter de petróleo (80°C a 100°C). Tras eliminar el agua, la solución de petróleo restante se decantó de cualquier residuo inorgánico y se dejó que cristalizase. Se filtró el producto, se lavó bien con éter de petróleo (40°C a 60°C) y se secó en un horno de vacío, proporcionando el producto en forma de cristales blancos (1,5 kg, rendimiento de 61,8% basado en 3-cloro-4-fluoro-benzotrifluoruro).

Ejemplo 3.5:

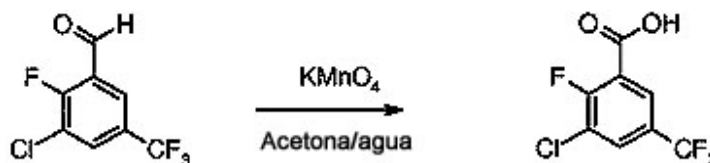
Síntesis de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico: Oxidación con oxona



A una solución de 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (4,2 g, 18,5 mmoles) en DMF (21 ml) y CH_2Cl_2 (21 ml) se añadió peroxomonosulfato potásico (11,4 g, 18,5 mmoles, 1,0 equiv.), incrementándose la temperatura hasta 25°C a 34°C . La suspensión blanca se agitó durante 2 horas, se separó el sólido blanco mediante filtración y se lavó la torta de filtración con CH_2Cl_2 (25 ml) y se eliminó el solvente bajo vacío. El residuo obtenido se disolvió en TBME (50 ml) y se ajustó el pH a 14 con la adición de NaOH (2 M, 22,7 ml, 45,4 mmoles, 2,45 equiv.). Se separó la fase acuosa, se lavó con TBME (25 ml), mientras que las fases orgánicas se lavaron con agua (25 ml). Las fases acuosas agrupadas se acidificaron con la adición de HCl (al 37%, 8,4 ml, 5,35 equiv.) y se extrajeron con TBME (50 ml). La fase orgánica se lavó tres veces con solución hipersalina (75 ml), mientras que las fases acuosas se lavaron con TBME (25 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, que se separaron mediante filtración, se lavaron con TBME (20 ml) y se eliminaron los solventes bajo vacío, rindiendo ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico en forma de sólido blanco (4,2 g de producto crudo, rendimiento de 93,4%). El producto en bruto se disolvió en metilciclohexano caliente (20 ml), se retiró el baño de aceite y la suspensión se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente, precipitando cristales blancos. La suspensión blanca se agitó en un baño de hielo durante 2 horas, se separaron los cristales mediante filtración, se lavaron con metilciclohexano (5 ml) y se secaron bajo vacío hasta peso constante, proporcionando el compuesto del título en forma de cristales blancos (3,1 g, rendimiento de 68,9%).

Ejemplo 3.6:

Síntesis de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico: Oxidación con permanganato potásico



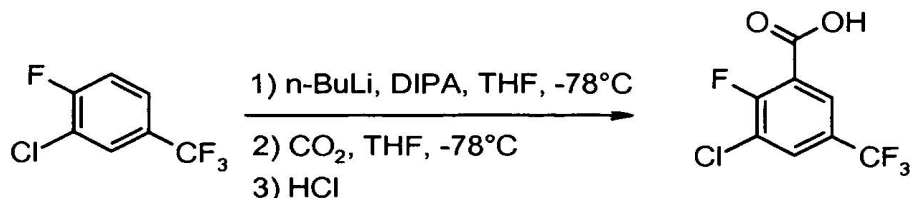
A una solución de 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (1,0 g, 4,41 mmoles) en acetona (15 ml) y agua (3 ml) se añadió permanganato potásico (0,834 g, 5,3 mmoles, 1,2 equiv.) y la mezcla de reacción violeta oscuro correspondiente se agitó durante 30 minutos para conseguir la conversión total. Se eliminaron los solventes bajo vacío y la suspensión oscura se apagó con la adición de solución de sulfito sódico (sat., 20 ml). El sólido violeta oscuro se separó mediante filtración y se lavó con agua (10 ml). El licor madre de color marrón pálido y turbio se trató con HCl (al 25%, 3 ml, 92,3 mmoles, 20,9 equiv.), ajustando el pH a 1 y se añadió CH_2Cl_2 (50 ml). Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con agua (20 ml), mientras que la fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (20 ml). Las

fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el solvente se intercambió bajo vacío con metilciclohexano (35 ml). La suspensión turbia se concentró bajo vacío, se separó el precipitado blanco mediante filtración y los cristales se secaron bajo vacío hasta peso constante, rindiendo el producto en forma de cristales blancos (1,02 g, rendimiento de 93,8%).

5

Ejemplo 3.7:

Síntesis de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico: Desprotonación, CO₂ como electrófilo



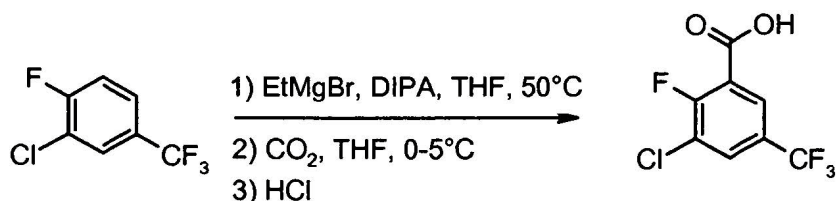
10

A una solución de diisopropilamina (19,79 ml, 140 mmoles, 1,4 equiv.) en 100 ml de THF se añadió a -78°C n-BuLi (1,6 M en hexano, 81,25 ml, 130 mmoles, 1,3 equiv.) en 25 minutos; la suspensión amarillo pálido se agitó durante 30 minutos a -78°C y una solución de 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro (19,86 g, 100 mmoles, 1 equiv.) en 100 ml de THF se añadió gota a gota en 25 minutos, manteniendo la temperatura entre -73°C y -76°C. La solución amarilla resultante se agitó durante 1 hora a -78°C, se transfirió a un embudo de adición que se enfrió con una mezcla de acetona/hielo seco y se añadió a una mezcla fría (-78°C) de CO₂ (44,0 g, 1.000 mmoles, 10 equiv.) en 100 ml de THF en 1 hora, manteniendo la temperatura entre -75°C y -78°C. Después, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de adición y se añadió a una solución de HCl (aq., 2 M, 163 ml) en 15 minutos a -4°C, se agitó durante 15 minutos y se transfirió a un embudo de separación. Tras la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con TBME (300 ml), las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico (370 g), se filtraron con succión por un embudo con un disco fritado, se lavaron con TBME (100 ml en total) y se eliminó el TBME bajo vacío, rindiendo un sólido amarillo pálido (23,48 g de producto en bruto, rendimiento de 96,8%). El producto en bruto se trató con metilciclohexano (117 ml) y se calentó en un baño de aceite precalentado bajo reflujo. Tras 5 minutos, se obtuvo una solución transparente marrón, se retiró el baño de aceite, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron cristales de nucleación (2 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras 17 horas, la suspensión blanquecina se agitó en un baño de hielo (0°C a 5°C) durante dos horas, los cristales obtenidos se separaron mediante filtración, los cristales se lavaron con metilciclohexano frío (39 ml) y los cristales se secaron hasta peso constante, rindiendo el producto en forma de cristales blancos (18,75 g, rendimiento de 77,3%).

Ejemplo 3.8:

Síntesis de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico: Grignard, CO₂ como electrófilo

35



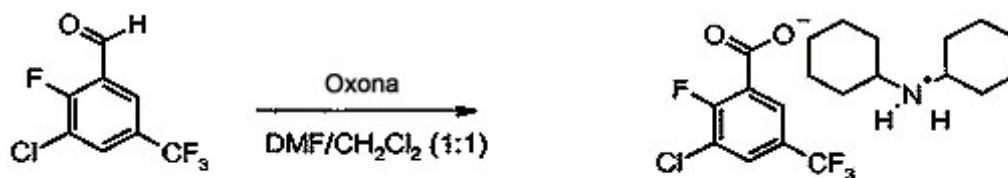
A una mezcla de solución de bromuro de etilmagnesio (6,25 ml, 6,25 mmoles, 1,25 equiv., 1 M en THF) y diisopropilamina (77,7 ml, 0,5 mmoles, 0,1 equiv.) se añadió 3-cloro-4-fluoro-benzotrifluoruro (0,99 g, 5 mmoles en THF (2 ml)) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 13 horas. La mezcla de reacción transparente marrón se enfrió hasta una temperatura de entre 0°C y 5°C, se transfirió a una jeringa y se añadió gota a gota a una solución de CO₂ (2,2 g, 50 mmoles, 10 equiv.) en THF (5 ml) a -70°C y se agitó durante 15 minutos. A la suspensión marrón se añadió HCl (1 M, 14 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con TBME (10 ml), las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se lavaron con TBME y se eliminaron los solventes bajo vacío, rindiendo un aceite marrón oscuro (0,97 g del producto en bruto). El producto en bruto se trató con metilciclohexano (4,4 ml) y se calentó en un baño de aceite precalentado bajo reflujo. Tras 5 minutos, se obtuvo una solución transparente marrón, se retiró el baño de aceite, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y la suspensión formada se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras 18 horas, la suspensión marrón se agitó en un baño de hielo (0°C a 5°C) durante dos horas, los cristales obtenidos se separaron mediante filtración, los cristales se lavaron con metilciclohexano frío (1,6 ml) y los cristales se secaron hasta peso constante, rindiendo el producto en forma de cristales blancos (0,46 g, rendimiento

50

de 38,2%).

Ejemplo 3.9:

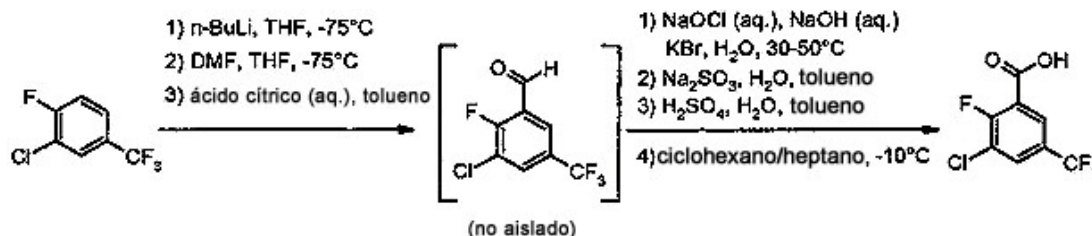
5 Síntesis de 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoato de diclohexil-amonio



10 A una solución de 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (23,0 g, 101,5 mmoles) en DMF (110 ml) y CH₂Cl₂ (110 ml) se añadió peroxomonosulfato potásico (62,4 g, 101,5 mmoles, 1,0 equiv.), incrementándose la temperatura hasta 25°C a 34°C. La suspensión blanca se agitó durante 2,5 horas, se separó el sólido blanco mediante filtración y se lavó la torta de filtración con CH₂Cl₂ (50 ml) y se eliminó el solvente bajo vacío. El residuo obtenido se disolvió en TBME (240 ml) y se ajustó el pH a 14 con la adición de NaOH (2 M, 101,5 ml, 203,0 mmoles, 2,0 equiv.). Se separó la fase acuosa, se lavó con TBME (75 ml), mientras que las fases orgánicas se lavaron con agua (75 ml). Las fases acuosas agrupadas se acidificaron con la adición de HCl (al 25%, 52,8 ml, 4,0 equiv.) y se extrajeron con TBME (200 ml). La fase orgánica se lavó tres veces con solución hipersalina, mientras que las fases acuosas se lavaron con TBME (100 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, que se separaron mediante filtración, se lavaron con TBME (50 ml) y se eliminaron los solventes bajo vacío, rindiendo ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico en forma de sólido blanco (21,35 g de producto crudo, rendimiento de 86,7%). El producto en bruto se disolvió en acetona caliente (200 ml) y se añadió dicitlohexildiamina (17,5 ml, 88 mmoles, 1,0 equiv.) a la temperatura de reflujo y la mezcla se agitó durante 20 minutos, precipitando cristales blancos. Se retiró el baño de aceite, la suspensión se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente, se separaron los cristales mediante filtración, se lavaron con acetona (60 ml) y se secaron bajo vacío hasta peso constante, rindiendo el compuesto del título en forma de cristales blancos (35,8 g, rendimiento de 83,2%). EM (IE): ácido: m/z 241,0 ([M-H]⁻, 100%); amina: m/z 182,0 ([M+H]⁺, 100%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,57 (br s, 2H), 7,96 (dd, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 3,07 (m, 2 H), 2,09 (m, 4 H), 1,81 (m, 4 H), 1,65 (m, 2 H), 1,58-1,40 (m, 4 H), 1,35-1,05 (m, 6 H).

Ejemplo 3.10:

30 Procedimiento en etapas de preparación de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico

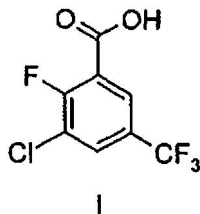


35 A una solución de 3-cloro-4-fluoro-benzotrifluoruro (59,9 g, 0,302 mmoles) en THF (350 ml) se añadieron gota a gota a una temperatura de entre -73°C y -80°C 200 ml de n-BuLi (1,6 M en hexanos, 200 ml, 0,32 moles, 1,06 equiv.) en un periodo de 1 hora. La solución transparente amarilla se agitó durante 30 minutos a -75°C y a continuación se añadió gota a gota una solución de DMF (24,5 g, 0,335 moles, 1,11 equiv.) en THF (100 ml) en un periodo de 30 minutos a una temperatura de entre -74°C y -78°C. La mezcla de reacción ligeramente amarilla se agitó durante 1 hora a -75°C y después se calentó a 0°C y se apagó a esta temperatura mediante la adición gota a gota de solución acuosa de ácido cítrico (al 30%, 300 ml). La mezcla bifásica resultante se calentó a una temperatura de entre 20°C y 25°C y seguidamente se dejó que las capas se separasen. Se eliminó la capa acuosa inferior y la capa orgánica se diluyó con tolueno (300 ml) y después se lavó con agua (200 ml). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y con una temperatura de la camisa de 60°C, rindiendo 85,2 g de un aceite ligeramente amarillo con un contenido de aldehídos de ~76% (p/p) según la RMN-¹H). A continuación, se añadió este aceite dentro de un periodo de 30 a 60 minutos a una temperatura de entre 30°C y 50°C a una solución bajo agitación de hipoclorito sódico (al 10% en H₂O, 230 g, 0,309 moles), bromuro potásico (31,8 g, 0,266 moles) e hidróxido sódico (al 28% en H₂O, 92 g, 0,644 moles) en agua (220 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta una temperatura de entre 20°C y 25°C y después se apagó mediante la adición de solución acuosa de sulfito sódico (32 g de Na₂SO₃ en 355 ml de agua). La mezcla se trató con tolueno (350 ml) y la mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos. La capa acuosa inferior que contenía producto se separó y se lavó con tolueno (350 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 utilizando ácido

- 5 sulfúrico (al 20% en H₂O, 240 g) y después se extrajo con tolueno (450 ml). A partir de la capa orgánica, se eliminó el tolueno por completo mediante destilación bajo presión reducida. El residuo (59 g) se disolvió a la temperatura de reflujo en una mezcla de ciclohexano (141 ml) y heptano (141 ml). A continuación, la solución transparente se enfrió a -10°C en un periodo de 6 horas, precipitando los cristales. Se separaron los cristales mediante filtración, se lavaron con ciclohexano/heptano 1:1 y se secaron a 50°C y a 30 mbar durante la noche, rindiendo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (55,8 g, rendimiento de 76%) con una pureza de 100% (HPLC, % de área).

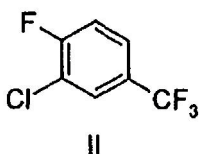
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico de fórmula:



5

o de una sal del mismo, que comprende la conversión de 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro de fórmula:



10

mediante:

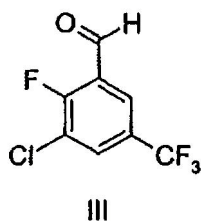
a₁) desprotonación del 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro con una base metaloorgánica seguido de la adición de CO₂ como electrófilo en un solvente orgánico a una temperatura de reacción de entre -100°C y 25°C, o

b₁) formación de un compuesto de Grignard del 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro con un haluro de alquilmagnesio en un solvente orgánico a una temperatura de reacción de entre 20°C y 100°C, seguido de la adición de CO₂ como electrófilo en un solvente orgánico a una temperatura de entre -100°C y 25°C,

20

o mediante:

a₂) transformación del 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro de fórmula II en 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbenzaldehído de fórmula:



25

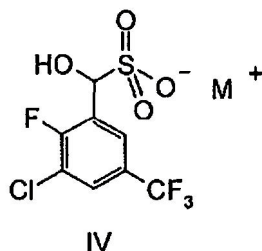
mediante desprotonación del 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro con una base metaloorgánica seguido de la adición de un electrófilo seleccionado de entre N,N-dialquilformamida, una N,N-diarilformamida o una N-alcoxi-N-alquilformamida en un solvente orgánico a una temperatura de reacción de entre -100°C y 25°C, y

b₂) oxidación de 3-cloro-2-fluoro-5-trifluoro-5-trifluorometil-benzaldehído con un oxidante seleccionado de entre hipocloritos, hipobromitos, cloritos, cloratos, persulfatos o permanganatos de elemento alcalino o alcalino-térreo, en presencia de una base hidróxido de álcali y un bromuro de álcali en un solvente acuoso a una temperatura de reacción de entre 10°C y 100°C, formando ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico de fórmula I ó una sal del mismo,

35

o mediante:

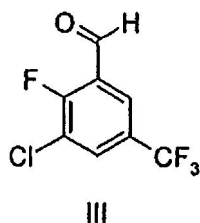
a₃) conversión de 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro de fórmula II en 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-hidroximetanosulfonato de álcali de fórmula:



en la que M es un átomo de metal alcalino, mediante:

- 5 a₄) desprotonación del 3-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro con una base metaloorgánica seguido de la adición de un electrófilo seleccionado de entre N,N-dialquilformamida, una N,N-diarilformamida o una N-alcoxi-N-alquilformamida en un solvente orgánico a una temperatura de reacción de entre -100°C y 25°C, mediante c₄) adición de un ácido prótico como agente de apagado, y finalmente mediante:
- 10 d₄) formación de (3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-hidroximetanosulfonato de álcali de fórmula IV con un piro sulfito de álcali,

b₃) transformando el (3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-hidroximetanosulfonato de álcali de fórmula IV en el 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído de fórmula:



- 15 con una base acuosa de hidróxido de álcali, y
- 20 c₃) oxidación de 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído de fórmula III con un oxidante seleccionado de entre hipocloritos, hipobromitos, cloritos, cloratos, persulfatos o permanganatos de elemento alcalino o alcalino-térreo, en presencia de una base hidróxido de álcali y un bromuro de álcali en un solvente acuoso a una temperatura de reacción de entre 10°C y 100°C, formando ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico de fórmula I ó una sal del mismo.
- 25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la base metaloorgánica se selecciona de entre n-butil-litio o diisopropilamida de litio.
- 30 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el haluro de alquilmagnesio o de arilmagnesio es bromuro de etilmagnesio.
- 35 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa a₂) se añade un ácido prótico como agente de apagado posteriormente a la desprotonación y a la adición del electrófilo.
- 40 5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído de fórmula III no se aísla previamente a la oxidación en la etapa b₂).
6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido prótico se selecciona de entre ácido cítrico, ácido acético y ácido sulfúrico.
- 45 7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el piro sulfito sódico se utiliza como piro sulfito de álcali.
8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, en el que el ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico puede purificarse adicionalmente mediante cristalización con ciclohexano, heptano, metilciclohexano o mezclas de los mismos.